

核酸医薬の非臨床安全性を考える

—連載の開始にあたって—

ICH S6 対応研究班^{*1}

The Start : Considerations on the Preclinical Assessment of Oligonucleotide Therapeutics

Working Group for the ICH S6 & Related Issues^{*1}

はじめに

近年のオリゴヌクレオチド製剤(核酸医薬品)の開発はめざましく、世界的には既に100件ほどの臨床治験が行われています。本邦でも独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)への相談件数は、年を追うごとに増加傾向を示しており、欧州医薬品庁(EMA)でも状況は同様です(Fig. 1)。更に、全身投与を前提とした核酸医薬品の第一号としてKynamro[®](Mipomersen sodium)が、2013年1月にFDAの製造販売承認を得ました。

このように核酸医薬品の非臨床安全性評価に対する実

例に基づく知見が蓄積し始めた中で、その問題点も明らかになりつつあります。すなわち、核酸医薬品は、バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)と同様の高い種特異性や標的特異性を持つ反面、いわゆる「オフターゲット作用」に対する検討が欠かせないなど、明らかにバイオ医薬品とは一線を画すものです(Table 1)。この核酸医薬品におけるオフターゲット作用には、大きく分けて2種類あると考えられます。すなわち、意図しない標的に対する作用と、化学合成医薬品と同様の非特異的な作用とが想定されています。

また、核酸医薬品として分類されるものの、ひとくくり

^{*1} 平成27年度日本医療研究開発機構研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業)「医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」(研究代表者:西川秋佳)の分担研究「S6:バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究」研究班(ICH S6 対応研究班), 研究分担者:平林 容子(Yoko Hirabayashi)^{*2}, 協力研究者:真木 一茂(Kazushige Maki)^{*3}, 笛木 修(Osamu Fueki)^{*3}, 松本 峰男(Mineo Matsumoto)^{*3}, 渡部 一人(Kazuto Watanabe)^{*4}, 木下 潔(Kiyoshi Kinoshita)^{*5}, 中澤 隆弘(Takahiro Nakazawa)^{*6}, 小比賀 聡(Satoshi Obika)^{*7}, オブザーバー:小野寺 博志(Hiroshi Onodera)^{*3}, 篠田 和俊(Kazutoshi Shinoda)^{*3}

^{*2} 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀1-18-1(〒158-8501)

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyohga, Setagayaku, Tokyo 158-8501, Japan

^{*3} 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル(〒100-0013)

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyodaku, Tokyo 100-0013, Japan

^{*4} 中外製薬株式会社 静岡県御殿場市駒門1-135(〒412-8513)

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., 1-135 Komakado, Gotenbashi, Shizuoka 412-8513, Japan

^{*5} MSD 株式会社 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア(〒102-8667)

MSD K.K., Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudan-kita, Chiyodaku, Tokyo 102-8667, Japan

^{*6} アンジェスMG株式会社 大阪府茨木市彩都あさぎ7-7-15 彩都バイオインキュベータ4階(〒567-0085)

AnGes MG, Inc., 4F, Saito Bio-Incubator, 7-7-15, Saito-asagi, Ibaraki, Osaka, 567-0085 Japan

^{*7} 大阪大学大学院薬学研究科 大阪府吹田市山田丘1-6(〒565-0871)

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suitashi, Osaka 565-0871, Japan

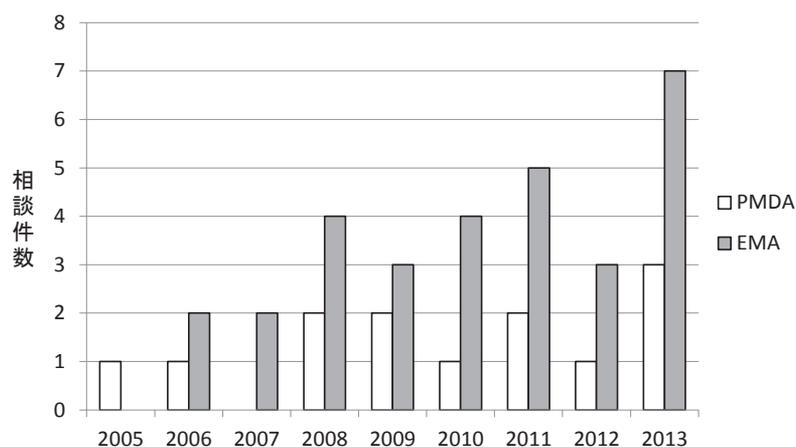


Fig. 1 核酸医薬品に関する相談件数の年次変化

Table 1 核酸医薬品と既存の医薬品との類似点と相違点

	化学合成医薬品	核酸医薬品	バイオ医薬品
分子量	通常 < 1kDa	通常 ≤ 10kDa	通常 > 30kDa
生産方法	化学合成	化学合成	バイオテクノロジー技術
標的	細胞内及び／又は細胞外	細胞内及び／又は細胞外	細胞外
種特異性	非特異的	時に種特異的	種特異的
代謝／分解	代謝による活性化, あるいは不活化	核酸への分解及び代謝	(生体内) アミノ酸への分解
毒性予測	予測不能	オンターゲット作用については予測可能 オフターゲット作用については予測不能	予測可能
毒性機序	オフターゲット作用 (代謝物に関連した毒性及び作用機序に無関係な非特異的な毒性)	過剰な薬理作用及びオフターゲット作用 (標的依存的／非依存的)	過剰な薬理作用 (既知の作用機序)

Table 2 核酸医薬品の分類

	構造	標的	作用
アンチセンス	一本鎖 DNA (一般に化学修飾核酸を含む) (比較的短鎖)	mRNA, pre-mRNA, miRNA	RNA と配列特異的に結合 翻訳阻害 スプライス制御
siRNA	二本鎖 RNA (化学修飾核酸を含むこともある) (比較的短鎖)	mRNA	RNA と配列特異的に結合 mRNA 切断 翻訳阻害
miRNA	二本鎖 RNA (比較的短鎖)	mRNA	RNA と配列特異的に結合 翻訳制御
デコイ核酸	二本鎖 DNA (比較的短鎖)	転写因子	転写因子と結合 転写阻害
アプタマー	一本鎖 DNA 又は RNA (化学修飾核酸を含むこともある) (比較的長鎖)	タンパク質	標的分子と結合 抗体様作用

にできない多様性があり (Table 2), 構造などに基づくサブグループ内でのクラスエフェクト (共通する化学的構造に基づいたオフターゲット作用; 後述) も知られています。この他, 核酸医薬品の安全性評価にかかる問題点は多岐にわたり, ガイドライン化に向けた調査研究が, 現在進行中です¹⁾。

現行のガイドラインにおける核酸医薬品の取り扱いと

しては, バイオ医薬品の非臨床安全性評価にかかる ICH S6 ガイドライン²⁾ において, 「本ガイドラインに示される原則は, … (中略) …オリゴヌクレオチド製剤にも適用されうる。」との記載があります。すなわち, 現行の ICH S6 (R1) ガイドラインのケースバイケースの基本理念は適用可能と考えられます。一方前述のとおり, 核酸医薬品は, 明らかにバイオ医薬品とは一線を画するものであり, 各論

における個別の記載事項については、例え適用できるとしても多くの修正を要すると考えられます。

これまで筆者らは、ICH S6 対応研究班³⁾のメンバーとして、ICH S6 (R1) ガイドラインのフォローアップや、関連事項に関わる新たな問題点の洗い出しなどの調査研究を進めてきましたが、ガイドラインが存在しない状態で開発が進められている核酸医薬品の状況に鑑み、調査対象をタンパク質製剤に加えて核酸医薬品にも拡大することとしました。そして、既存の医薬品と比較した場合の、核酸医薬品全般に共通する非臨床安全性評価における課題について、既存ガイドライン(特に ICH S6 (R1) ガイドライン)を参考に考え方を整理し、これを外部に発信することで、本邦での指針作成に寄与できるものと考えました。

本誌には、こうした趣旨に賛同いただき、掲載の機会を得ることができましたので、次号から隔月ペースで、核酸医薬品の非臨床安全性に関する以下の課題に対する論点とその考え方を紹介します。なお、現時点では開発及び審査経験の不足などにより、統一見解を作ることは不適切と考えられる項目も多くあります。こうした項目については、複数の考え方を併記することで、今後の核酸医薬品の安全性を考える上での参考になれば幸いです。

これから連載記事として紹介する課題の概要は以下の通り。

1) サロゲート(試験動物種における相同核酸)の利用

バイオ医薬品同様、核酸医薬品でも種特異性が高いことが多く、過剰な薬理作用による毒性を評価するための適切な動物種を設定することが困難な場合、試験動物種に対する相同配列から構成される核酸を用いて評価する手法が想定されます。ICH S6 (R1) ガイドラインにおけるサロゲート(バイオ医薬品の場合は、相同タンパク質)の適用に関する考え方を参考に、核酸医薬品の非臨床安全性評価へのサロゲートの利用について考えることにします。

2) 生体内分解物・代謝物の評価

天然型のアミノ酸で構成されるバイオ医薬品の場合、アミノ酸に分解されたあとは生体内分子と同様の代謝経路で処理されます。一方、化学修飾核酸が比較的頻繁に使用される核酸医薬品の場合は、生体内の代謝によって生成する非天然物に対する非臨床安全性評価は新しい課題と考えられます。

3) オフターゲット作用

バイオ医薬品では、標的となる分子が目的とは異なる臓器/組織に発現し、思わぬ反応を惹起することがあったとしても、生じる反応はあくまでも標的的特異的な応答であって、オフターゲット作用は極めて稀と考えられています。一方、化学修飾核酸を含む核酸医薬品の場合は、オフターゲット作用として腎毒性や肝毒性、あるいは血小板減少と

いった所見がしばしば観察されます。また、核酸医薬品において理論上想定される遺伝子やタンパク分子などに対するオフターゲット作用を評価する上でのポイントも考察します。

4) クラスエフェクト

核酸医薬品は、Table 2 に掲げたような化学的な特徴によって分類され、その物性に応じて共通の性質がみられます。この連載の狙いとしては、上述の通り、核酸医薬品全般に共通する事項を考えることにありますので、それぞれの特徴をまとめた上で、評価のポイントを考えてみることにします。

5) 動物種選択

非臨床試験におけるバイオ医薬品の評価に当たっては、薬理作用を示す適切な動物種を用いることが肝要です。当該分子に薬理活性を示さない試験動物にとって、その分子は異種タンパク質にすぎず、ヒトに対する適正なリスク評価ができないためです。種特異性を有する核酸医薬品も、この点は同様に考えることができます。ヒト型モデル動物の利用についても、ICH S6 (R1) ガイドラインにおける、ヒト型の応答性をもつ遺伝子改変動物を用いる試験に対する考え方が参考になると考えられますし、2 種目の動物種を用いた試験の要否も、基本的には核酸医薬品でも同じ扱いが可能と思われれます。

他方、核酸医薬品のオフターゲット作用の評価に当たっては、従来型の試験パッケージによる評価の位置づけや、オンターゲット作用とオフターゲット作用とが同時に評価できない場合の、両者の相互作用に対する懸念への対応などは整理が必要な論点と思われれます。

6) 遺伝毒性

バイオ医薬品の場合は、化学合成医薬品で行われる標準的な遺伝毒性試験は一般的に不適当と考えられています。これは、DNA や他の染色体成分に直接作用することが想定され難いためです。一方、核酸医薬品の場合は、細胞内で作用することが前提となっており、両者の扱いが大きく異なるポイントとなります。とはいえ、核酸医薬品の作用機作の特異性を考慮すると、標準的な遺伝毒性試験の適用には問題点も浮上していますので、評価の論点を考えてみたいと思います。

7) 生殖発生毒性

化学合成医薬品と同様、バイオ医薬品でも、核酸医薬品でも、生殖発生毒性の評価は必要です。ここでは、適切な試験動物種の有無や試験法など、核酸医薬品に対して、実際に評価のための試験を行う場合に考慮すべき論点について、ICH S6 (R1) ガイドラインを初め、他の既存のガイドラインの考え方を参考にしつつ、整理したいと思います。

8) 試験デザイン(投与量や投与期間の設定等)やその他の試験(がん原性や免疫原性等)

核酸医薬品全体にかかる、各項目で議論できなかった様々な論点について、動物福祉(3R)を重視した試験も含め、整理しておきたいと思います。ICH S6(R1)ガイドラインにおいては、非臨床安全性評価に当たり、これまでの知見の蓄積に基づいた、ヒトにおけるリスクコミュニケーションに対する有益な情報の付加という視点が強調されています。核酸医薬品での実例に基づく知見の蓄積による裏付けは今後の課題となると思いますが、現時点で言及可能な範囲について検討してみたいと思います。

以上、国内外で併行して進行中の核酸医薬品の非臨床安全性評価に対する様々な検討⁴⁾に加え、実効性のあるガイドラインが構成されるための一助となるべく、順次、課題ごとに考え方を紹介します。

参 考

1) 平成24年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用

化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」研究班(総括代表者：大阪大学薬学研究科 堤康央)。

- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について、薬食審査発 0323 第1号、平成24年3月23日。
- 3) 当研究班は、以下の研究班の分担研究班として、平成20年度から、ICH S6及び関連事項の調査研究を推進している。すなわち、厚生労働省科学研究費補助金 医薬品等規制調和・評価研究事業[平成19-21年度「国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」(研究代表者:井上達)、平成22-23年度「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究」(研究代表者:大野泰雄)、平成24-26年度「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究」(研究代表者:大野泰雄[H24-25]、西川秋佳[H26])]、並びに日本医療研究開発機構研究費 医薬品等規制調和・評価研究事業[平成27年度「医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」(研究代表者:西川秋佳)]
- 4) Drug Information Association (DIA) の分科会、Oligonucleotide Safety Working Group (OSWG) による提言や、前述の革新的医薬品・医療機器・再生医療用品実用化促進事業での取り組みなど。